

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-228928
 (43)Date of publication of application : 12.09.1989

(51)Int.CI.

C07C 43/164
 A61K 31/045
 A61K 31/075
 A61K 31/085
 A61K 31/22
 A61K 31/34
 A61K 31/365
 C07C 69/157
 // C07D307/10
 C07D307/32

(21)Application number : 63-053550
 (22)Date of filing : 09.03.1988

(71)Applicant : TSUMURA & CO
 (72)Inventor : OKA KITAROU
 HIRANO TOSHIHIKO
 NAITO TAKASHI
 HOSAKA KUNIO

(54) LIGNANS AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING LIGNANS AS ACTIVE INGREDIENT

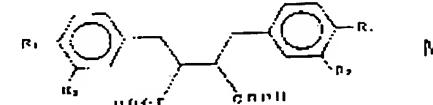
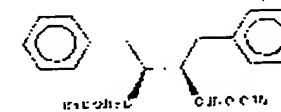
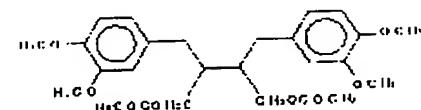
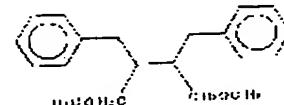
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds expressed by formulas I-VIII.

EXAMPLE: dl-2,3-Dibenzyl-1,4-dimethoxybutane.

USE: An antitumor agent.

PREPARATION: Hydrocinnamic acid, 3-methoxyhydrocinnamic acid or 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid is reacted with diisopropylamine, n-butyl-lithium and iodine in tetrahydrofuran to provide a compound expressed by formula IV (R1 and R2 are H or OCH3). The resultant compound expressed by formula IV as a raw material is (i) converted into methyl ester, reduced with hydrogen to form an alcohol derivative or further demethylated or (ii) the above-mentioned alcohol derivative is then converted into the methyl ether, acetylated or intramolecularly etherified. Alternatively, (iii) the afore-mentioned raw material is converted into acid anhydride and then reacted with methanol to provide a monoester derivative, which is subsequently reduced with borane and then heated to form a lactone derivative or further demethylated to afford the aimed compounds expressed by formulas I-VIII.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

平1-228928

⑬ Int. Cl.

C 07 C 43/164
 A 61 K 31/045
 31/075
 31/085
 31/22
 31/34
 31/365
 C 07 C 69/157
 // C 07 D 307/10
 307/32

識別記号

A D U

序内整理番号

7419-4H
 7330-4C
 7330-4C
 7330-4C
 7375-4C
 7375-4C
 8018-4H
 7252-4C
 G-7252-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)9月12日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全21頁)

⑭ 発明の名称

リグナン類およびリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤

⑬ 特願 昭63-53550

⑬ 出願 昭63(1988)3月9日

⑭ 発明者 岡 希太郎 東京都大田区東矢口3-19-8
 ⑭ 発明者 平野 俊彦 東京都日野市西平山1-25-11 ユーボ阿川1-1
 ⑭ 発明者 内藤 崇 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂内
 ⑭ 発明者 穂坂 邦男 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂内
 ⑭ 出願人 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明 稲田

(3)式

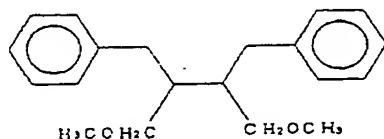
1. 発明の名称

リグナン類およびリグナン類を有効成分とする

抗腫瘍剤

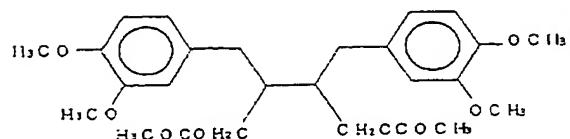
2. 特許請求の範囲

(1)式

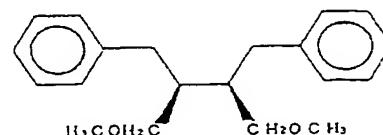


で表されるリグナン。

(2)式

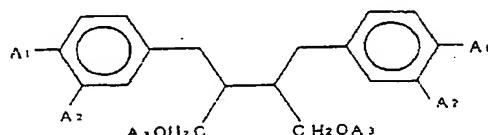


で表されるリグナン。



で表されるリグナン

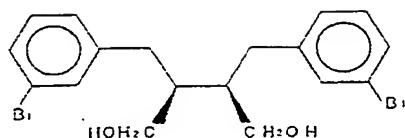
(4)式



(A₁は水素原子またはメトキシ基を示し、
 A₂は水酸基、水素原子またはメトキシ基を示し、
 A₃は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

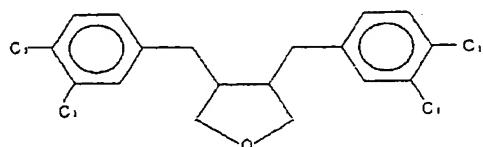
(5)式 B



(B₁は、水酸基またはメトキシ基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(6)式 C



(C₁は水素原子またはメトキシ基を示す。)

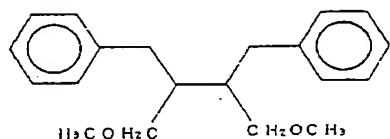
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

3-ジベンジル-1,4-ブタンジオールのリグナン類が発見されている。

【課題を解決するための手段】

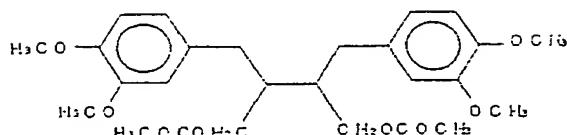
本発明者は、新たなリグナン類および抗腫瘍活性を有するリグナン類を見い出すべく研究を重ね、いくつかのリグナン化合物を見い出すに至った。すなわち、本発明は以下に示す如くである。

(1)式

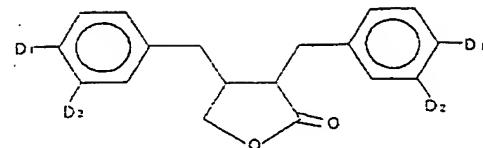


で表されるリグナン。

(2)式



(7)式 D



(D₁は水素原子またはメトキシ基を示し、D₂は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。)で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

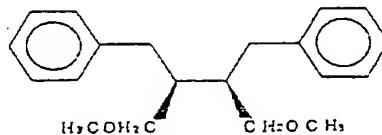
本発明は、抗腫瘍作用を有するリグナン類に関するものである。

【従来の技術および課題】

リグナン類は天然物として、動植物界に広く存在している化合物であり、これらリグナン類は抗腫瘍活性を始めとして有用な薬理活性を有することも明らかになっている。特に人の生体内からは、エンテロラクトン、エンテロジオール、2-

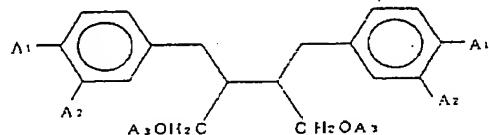
で表されるリグナン。

(3)式



で表されるリグナン。

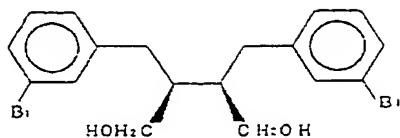
(4)式 A



(A₁は水素原子またはメトキシ基を示し、A₂は水酸基、水素原子またはメトキシ基を示し、A₃は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

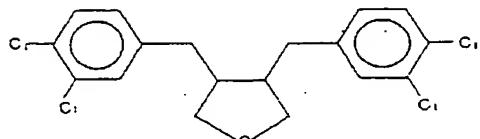
(5)式B



(B₁は、水酸基またはメトキシ基を示す。)

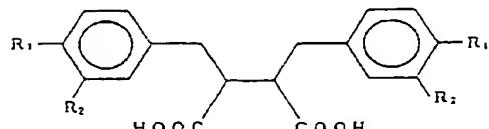
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(6)式C



(C₁は水素原子またはメトキシ基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤



(R₁およびR₂は、水素原子またはメトキシ基を示す。)

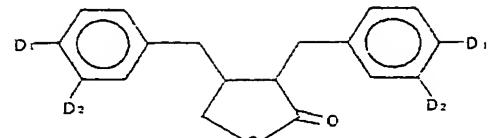
で表わされる化合物(以下、式1の化合物と称する。)を原料として、以下のような方法により得ることができる。

①：式1の化合物をメチルエステル化し、水素化リチウムアルミニウムで還元してアルコール体を得るか、または更に脱メチル化する方法。

②：①におけるアルコール体を、更にメチルニーテル化するか、アセチル化するか、または分子内エーテル化する方法。

③：式1の化合物を酸無水物とし、メタノールを用いてモノメチルエステル体とし、ジボラン還元した後加熱してラクトン体を得るか、または更

(7)式D



(D₁は水素原子またはメトキシ基を示し、D₂は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

これらのリグナン類は、ヒドロケイ皮酸、3-メトキシケイ皮酸を還元した3-メトキシヒドロケイ皮酸、または3,4-ジメトキシケイ皮酸を還元した3,4-ジメトキシヒドロケイ皮酸を、テトラヒドロフラン中、ジイソブチルアミン、n-ブテルリチウムおよびヨウ素を用いて反応させて得られる式1

に脱メチル化する方法。

これらの方法における個々の反応について以下に説明する。

メチルエステル化は、ジアゾメタン、ジメチル硫酸、ヨウ化メチル等のメチル化剤を用いることによって行うことができる。

脱メチル化は、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等の脱メチル化剤を用い、ジクロロメタンを溶媒として反応を行う。

メチルエーテル化は、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等のメチル化剤を用い、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等を溶媒とし、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基を添加して行う。

分子内エーテル化は、n-トシリクロリドを反応試薬とし、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温で1～30時間反応させることにより行う。

酸無水物は、無水酢酸を加え、1～72時間、加熱還流下で反応させることにより得ることがで

きる。この反応においては、反応時間を長くすることにより、トランス体を優先的に合成することができる。

水素化リチウムアルミニウム還元、ジボラン還元、アセチル化またはモノエステル化は、有機化学生合成の分野における一般的手法により行うことができる。

また、式1の化合物には、立体およびメソ体が存在するが、これらを分離するためには、再結晶による方法、カルボキシル基をメチルエステルに誘導した後、カラムクロマトグラフィーにより分離する方法、酸無水物に変換してトランス体のみにし、これを閉環する選択的合成方法等がある。

これらのリグナン類の製造の例を示すと以下の如くである。

例1

①ジイソプロピルアミン2.0gをテトラヒドロフラン350mlに溶解させ、0℃に冷却してアルゴン気流下1.55Mのn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液100mlを滴下し、0℃で45分間搅拌した。この溶液を-72℃に冷却し、テトラヒドロフラン100mlに溶解したヒドロケイヒ酸10.70gを加え、-72℃で2時間搅拌した後、12時間搅拌しながら-10℃まで昇温した。

再び、この溶液を-62℃に冷却し、テトラヒドロフラン90mlに溶解したヨウ素9.0gを加え、室温で24時間搅拌した。反応終了後、溶媒留去し、水を加え、塩酸を加えて析出した固体を撈取し、立体およびメソ体の混合物8.43gを得、更にメタノール・水混合溶媒で再結晶し、dl-2,3-ジベンジルサクシニツクアシツド4.96gを得た。

②dl-2,3-ジベンジルサクシニツクアシツド1.51gをジメチルホルムアミド2mlに溶解させ、この溶液に無水炭酸カリウム1.55gおよびヨウ化メチル0.1gを加え、アルゴン気流下、室温で一夜搅拌した。反応終了後、水を加えて析出した沈殿物を撈取してdl-ジメチル2,3-ジベンジルサクシネット1.54gを得た。

融点：78.5～79.5℃

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3064, 3028, 2996, 2944,
2864, 1724, 1604, 1496,
1454, 1434, 1380, 1370,
1302, 1244, 1218, 1196,
1174, 1148, 1100, 1074,
1030, 994, 956, 908, 848,
778, 754, 744, 702, 574,
514

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3)

3.00 (6 H, s), 3.59 (6 H, s),
7.05～7.30 (10 H, m)
MS m/z (%) 326 (M⁺, 24),
295 (11), 263 (9),
175 (46), 164 (54),
163 (91), 132 (24),
131 (61), 115 (31),
104 (37), 91 (100),
78 (21), 65 (12)

③水素化リチウムアルミニウム2.85gをアルゴン気流下エーテル150mlに懸濁させ、-20℃に冷却し、これに製造例2で得たdl-ジメチル2,3-ジベンジルサクシネット1.2.22gを200mlのエーテルに溶解し、滴下し-20℃で2時間、室温で2時間搅拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、3N塩酸を加え、ニードル抽出し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラム

ラムクロマトグラフィーに付し $d\delta$ -2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール 9,049を得た。

融点: 69.5~71.0℃

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3292, 3060, 3024, 2924,
2880, 1644, 1600, 1494,
1454, 1348, 1248, 1228,
1182, 1098, 1084, 1068,
1034, 958, 910, 842, 748,
732, 700, 630, 586, 558,
540

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3)

1.92 (2H, brs),
2.71 (2H, dd, $J = 5.9, 1.3, 7$ Hz),
2.83 (2H, dd, $J = 9.1, 1.3, 7$ Hz),
3.48 (2H, brd, $J = 1.1, 0$ Hz),
3.67 (2H, s),
3.79 (2H, d, $J = 1.1, 0$ Hz),
7.12~7.30 (10H, m)

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3080, 3060, 3024, 2976,
2920, 2872, 2824, 2808,
2744, 1602, 1496, 1478,
1454, 1386, 1256, 1186,
1154, 1114, 1070, 1030,
956, 742, 698

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.09~2.20 (2H, m),
2.64 (2H, dd, $J = 8.3, 1.3, 7$ Hz),
2.78 (2H, dd, $J = 5.9, 1.3, 7$ Hz),
3.27 (6H, s);
3.29 (4H, d, $J = 5.6$ Hz),
7.09~7.29 (10H, m)

MS m/z (%): 266 ($M^+ - 32, 3$),
234 (45), 143 (90),
130 (33), 117 (35),
104 (30), 91 (100).

MS m/z (%): 252 ($M^+ - 18, 6$),

234 (20), 143 (47),

131 (15), 130 (15),

92 (75), 91 (100)

④ $d\delta$ -2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール 221mg をアルゴン気流下、テトラヒドロフラン 2.0 mL に溶解し、水素化ナトリウム 6.3 mg を加え、室温で 30 分間搅拌し、ヨウ化メチル 0.25 mL を加え、再び、室温で 1 時間 30 分搅拌した。反応終了後、反応液を水水に注ぎ、3N 塩酸を加えてエーテルで抽出した。この抽出液を順次、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 13.53g: 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (20:1), 各フラクション 1.0 mL) に付し、フラクション 8~10 を分取し、溶媒を留去して $d\delta$ -2,3-ジベンジル-1,4-ジメトキシブタン 222mg を得た。

45 (80)

例 2

① 例 1 の中間体として得た $d\delta$ 体およびメソ体の混合物 504mg をエーテル 2.5 mL に溶解し、0℃ でジアゾメタン-エーテル溶液を加え、30 分間搅拌した。反応終了後、溶媒留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、精製してメソジメチル 2,3-ジベンジルサクシネート 139mg を得た。

融点: 107.0~108.0℃

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3060, 3024, 2996, 2948,
2920, 1726, 1630, 1604,
1494, 1454, 1444, 1354,
1344, 1252, 1194, 1162,
1074, 1022, 984, 842, 778,
748, 698, 646, 598, 506

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.78~3.10 (6H, m).

3.53 (6 H, s).
 7.11 ~ 7.31 (10 H, m).
 M S m/z(%) 326 (M⁺, 3).
 294 (6), 263 (5).
 235 (12), 175 (23).
 164 (52), 163 (92).
 132 (26), 131 (66).
 115 (24), 104 (35).
 91 (100), 78 (21).
 65 (12)

②水素化リチウムアルミニウム7.3 gをアルゴン気流下エーテル5 mlに懸濁させ、0℃に冷却し、これにメソ-ジメチル-2,3-ジベンジルサクシホート4.00 gを1.6 mlのエーテルに溶解して滴下し、0℃で2時間搅拌した。反応終了後、水水に注ぎ、3N塩酸を加え、エーテル抽出し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メソ-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール1.55 gを得た。

92 (97), 91 (100)

③メソ-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール5.66 gをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン5.0 mlに溶解し、水素化ナトリウム1.58 gを加え、室温で20分間搅拌し、ヨウ化メチル0.65 mlを加え、室温で2時間搅拌した。反応終了後、反応液を水水に注ぎ、3N塩酸を加えてエーテルで抽出した。この抽出液を順次、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 22.5 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(3:1), 各フラクション2.0 ml)に付し、フラクション1.0 ~ 1.5を分取し、溶媒を留去してメソ-2,3-ジベンジル-1,4-ジメトキシブタン4.88 gを得た。

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3080, 3060, 3024, 2976,
 2924, 2872, 2828, 2808,
 2744, 1602, 1584, 1494.

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3272, 3084, 3060, 3024,
 2920, 1602, 1584, 1494,
 1470, 1454, 1378, 1346,
 1282, 1264, 1180, 1154,
 1100, 1074, 1030, 970,
 924, 910, 846, 774, 730,
 698

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.98 ~ 2.10 (2 H, m).
 2.63 (2 H, dd, J = 6.1, 13.7 Hz).
 2.72 (2 H, dd, J = 9.0, 13.7 Hz).
 3.44 (2 H, dd, J = 3.2, 11.2 Hz).
 3.54 (2 H, dd, J = 6.6, 11.2 Hz).
 4.18 (2 H, s).
 7.11 ~ 7.36 (10 H, m).
 M S m/z(%) 234 (M⁺ - 36, 16).
 143 (55), 131 (45).

1454, 1388, 1254, 1238,
 1182, 1154, 1112, 1030,
 974, 944, 912, 894, 734,
 700

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

2.08 ~ 2.20 (2 H, m).
 2.64 (2 H, dd, J = 8.6, 13.7 Hz).
 2.77 (2 H, dd, J = 5.9, 13.7 Hz).
 3.24 (6 H, s).
 3.26 (2 H, dd, J = 4.9, 9.5 Hz).
 3.37 (2 H, dd, J = 5.9, 9.5 Hz).
 7.13 ~ 7.32 (10 H, m).
 M S m/z(%) 298 (M⁺, 0.2).
 266 (0.3), 234 (52).
 143 (100), 130 (31).
 117 (31), 104 (27), 91 (97).
 45 (73)

例 3

①例 1 で中間体として得た 2,3-ジベンジルサクシニツクアシツド 3,209 をアルゴン気流下、無水酢酸 50 ml に溶解させ、1 日間、加热還流した。反応終了後、無水酢酸を留去し、さらにローハーブタンを加え、酢酸を共沸させ、減圧乾燥してトランス-2,3-ジベンジルサクシニツクアシツド 2,999 を得た。

融点 : 124.0 ~ 125.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3064, 3028, 2952, 2928,
2888, 1856, 1842, 1776,
1604, 1496, 1454, 1440,
1354, 1240, 1220, 1202,
1180, 1152, 1090, 1068,
1030, 1014, 980, 946, 922,
906, 780, 752, 740, 702,
660, 632, 616, 584, 570,
552

1496, 1454, 1436, 1412,
1378, 1348, 1332, 1278,
1254, 1236, 1212, 1188,
1168, 1104, 1088, 1072,
1050, 1028, 1002, 976,
964, 922, 856, 834, 768,
736, 694, 646, 602, 578,
554, 520

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

3.02 ~ 3.59 (6 H, m),
3.59 (3 H, s),
7.04 ~ 7.27 (10 H, m),
MS m/z (%): 312 (M⁺, 100)
② 2,3-ジベンジルサクシニツクアシツドモノメチルエステル 3,309 をアルゴン気流下、エーテル 100 ml に溶解させ、0 °C に冷却したのち、2.0 M のジボラン-ジメチルスルフイドコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液 4.2 ml を加え、0 °C で 1 時間 30 分、続いて室温で 2 時間搅拌し

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.85 ~ 3.05 (4 H, m),
3.38 (1 H, ddd, $J = 6, 1, 7, 6, 1, 0, 0$ Hz),
3.38 (1 H, ddd, $J = 1, 7, 4, 4, 6, 1$ Hz),
7.13 ~ 7.37 (10 H, m)

MS m/z (%): 280 (M⁺, 100)

② トランス-2,3-ジベンジルサクシニツクアシツド 2,949 をメタノール 20 ml に溶解させたのち、アルゴン気流下、2 時間加热還流した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサン混合溶媒によって再結晶し、トランス-2,3-ジベンジルサクシニツクアシツドモノメチルエステル 3,039 を得た。

融点 : 95.5 ~ 96.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3088, 3060, 3028, 2952,
1736, 1708, 1604, 1584.

た。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、3 N 塩酸を加えた後、エーテルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去したのち、70 °C で 8 時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 161.85 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (10:1), 各フラクション 70 ml) に付し、フラクション 21 ~ 27 を分取し、溶媒を留去してトランス-2,3-ジベンジルブチルラクトン 2,359 を得た。

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3060, 3024, 3000, 2920,
2856, 1774, 1604, 1496,
1454, 1384, 1352, 1332,
1246, 1200, 1148, 1080,
1016, 752, 700, 664, 616

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.44 ~ 2.67 (4 H, m),
2.94 (1 H, dd, $J = 6, 8, 13, 9$ Hz),

3.09 (1 H, dd, $J = 5.1, 13.9$ Hz),
 3.85 (1 H, dd, $J = 7.3, 9.3$ Hz),
 4.07 (1 H, dd, $J = 6.8, 9.3$ Hz),
 5.96 ~ 7.35 (10 H, m),
 MS m/z (%) 266 (M^+ , 66),
 175 (21), 148 (44),
 147 (20), 118 (69),
 117 (44), 92 (23),
 91 (100)

例 4

①あらかじめ、水素を吸着させた 5% パラジウム-炭素 2.5 g を酢酸エチル 250 mL に懸濁させた溶液に 3-メトキシケイ皮酸 25.29 g を加え、室温で 2 時間搅拌し、水素を吸収させた。反応終了後、懸濁液を通過してパラジウム-炭素を除去したのち、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、3-メトキシジヒドロシンナミックアシッド 23.9 g を得た。

②ジイソプロピルアミン 1.6 mL をテトラヒドロフラン 280 mL に溶解させ、0°C に冷却して、アルゴン気流下、1.53 M の n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 8.2 mL を滴下し、0°C で 4.5 分間搅拌した。次に、この溶液を -78°C に冷却して、テトラヒドロフラン 8.0 mL に溶解した 3-メトキシヒドロシンナミックアシッド 10.24 g を加え、-78°C で 3 時間、続いて -10°C まで徐々に昇温し、一夜搅拌した。この溶液を再び、-65°C に冷却し、テトラヒドロフラン 7.2 mL に溶解したヨウ素 7.20 g を加え、室温で 1 日間搅拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え溶解したのち、酸性にしてエーテルで抽出した。この抽出液をさらに塩酸水素ナトリウム水溶液で抽出した後、酸性にし、酢酸ニチルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-水の混合溶媒で再結晶し、母体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッド 24.4 g をジメチルホルムアミド 2.5 mL に溶解

融点 : 42.5 ~ 43.5°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3028, 2920, 2840, 2724,
 2656, 2616, 1710, 1600,
 1590, 1492, 1468, 1458,
 1440, 1366, 1314, 1288,
 1250, 1236, 1210, 1162,
 1154, 1094, 1058, 1042,
 994, 928, 874, 860, 842,
 802, 782, 762, 688, 580,
 556

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.67 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz),
 2.94 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz),
 3.79 (3 H, s),
 6.74 ~ 6.82 (3 H, m),
 7.21 (1 H, t, $J = 7.1$ Hz)
 MS m/z (%) 180 (M^+ , 100)

融点 : 175.0 ~ 180.0°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3012, 2944, 2660, 2836,
 1710, 1610, 1584, 1490,
 1454, 1434, 1342, 1326,
 1296, 1264, 1228, 1196,
 1154, 1094, 1054, 996,
 978, 938, 892, 840, 798,
 786, 766, 738, 722, 698,
 672, 628, 586, 572, 522

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.98 ~ 3.04 (6 H, m),
 3.74, 3.75 (6 H, each s),
 6.74 ~ 6.82 (6 H, m),
 7.12 ~ 7.22 (2 H, m)

MS m/z (%) 358 (M^+ , 100)

③母体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッド 24.4 g をジメチルホルムアミド 2.5 mL に溶解

し、この溶液に無水炭酸カリウム 1.87 g およびヨウ化メチル 0.15 ml を加え、アルゴン気流下、室温で一夜搅拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、母体およびメソ体の混合物 2.59 g を得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフ (Merk 9385, 42.3 g; 溶出溶媒、ベンゼン-酢酸エチル (50:1), 各フラクション 20 ml) に付し、フラクション 9 ~ 10 よりメソ-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート 3.8 g を得、フラクション 11 ~ 20 から α -ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート 1.61 g を得た。

α -ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

2996, 2948, 2836, 1738.
1602, 1586, 1490, 1454.
1436, 1358, 1292, 1262.

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3044, 3004, 2956, 2840.
1730, 1598, 1546, 1494.
1484, 1468, 1438, 1314.
1288, 1264, 1198, 1162.
1080, 1032, 992, 974, 940.
860, 840, 800, 780, 732.
702, 640, 552, 514

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.75 ~ 3.09 (6 H, m).
3.57 (6 H, s). 3.77 (6 H, s).
6.67 ~ 6.77 (6 H, m).
7.18 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz)

MS m/z (%): 386 (M⁺, 57),
355 (11), 323 (6),
295 (15), 265 (9),
233 (20), 205 (43),
194 (61), 193 (97),

1196, 1156, 1082, 1042,
996, 872, 780, 740, 696,
664

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.93 ~ 3.04 (6 H, m).
3.62 (6 H, s). 3.75 (6 H, s).
6.60 ~ 6.77 (6 H, m).
7.16 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz)
MS m/z (%): 386 (M⁺, 69),
355 (13), 323 (13),
295 (12), 265 (21),
233 (31), 205 (75),
194 (56), 193 (85),
162 (100), 161 (76),
121 (87)

α -メソ-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート

融点: 90.5 ~ 91.5 °C

162 (100), 161 (81),
121 (91)

④水素化リチウムアルミニウム 8.61 g をアルゴン気流下、エーテル 50 ml に懸滴したのち、-20 °C に冷却し、エーテル 60 ml に溶解した α -ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート 4.38 g を 1.5 分間かけて滴下し、-20 °C で 1.5 分間、続いて室温で一夜搅拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち、水水に注ぎ、3 N 塩酸を加え、エーテルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (Merk 9385, 142.24 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (1:1), 各フラクション 60 ml) に付し、フラクション 14 ~ 35 を分取し、溶媒を留去して α -2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 3.62 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3 3 0 4 , 3 0 4 8 , 2 9 9 6 , 2 9 3 6 .
 2 8 3 6 , 1 6 0 2 , 1 5 8 4 , 1 4 8 8 .
 1 4 6 8 8 , 1 4 5 4 , 1 4 3 6 , 1 3 1 4 .
 1 2 9 2 , 1 2 5 0 , 1 1 9 0 , 1 1 5 2 .
 1 0 4 2 , 1 0 1 2 , 9 6 0 , 9 3 6 , 8 7 4 .
 7 8 2 , 7 4 8 , 6 9 6 , 6 6 4

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

1.94 ~ 2.05 (2 H, m).
 2.75 (4 H, d, J = 7.1 Hz).
 3.47 ~ 3.70 (4 H, m).
 3.74 (6 H, s).
 4.15 (2 H, dd, J = 4.4, 6.1 Hz).
 6.69 ~ 6.76 (6 H, m).
 7.15 (2 H, t, J = 7.8 Hz).
 M S m/z(%) 330 (M⁺, 100)

1 7 , 4 0 , 1 6 0 0 , 1 5 8 8 , 1 4 9 8 ,
 1 4 6 0 , 1 3 9 6 , 1 3 7 4 , 1 3 6 0 ,
 1 3 2 2 , 1 3 0 8 , 1 2 6 6 , 1 1 5 4 ,
 1 0 8 8 , 1 0 6 4 , 1 0 3 6 , 1 0 2 2 ,
 9 9 8 , 9 6 8 , 9 3 6 , 8 8 4 , 8 7 2 ,
 8 6 2 , 7 7 4 , 6 9 6 , 5 9 2 , 5 7 4 ,
 5 3 2 , 5 0 4

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

1.93 ~ 2.06 (2 H, m).
 2.64 (4 H, d, J = 7.1 Hz).
 3.51 (2 H, dd, J = 5.1, 1.1, 2 Hz).
 3.62 (2 H, dd, J = 3.9, 1.1, 2 Hz).
 6.56 ~ 6.64 (6 H, m).
 7.05 (2 H, t, J = 8.1 Hz).
 M S m/z(%) 302 (M⁺, 2),
 284 (12), 266 (3),
 177 (10), 159 (20),
 145 (9), 133 (11),
 108 (100), 107 (38)

例 5

例 4 で得た α -2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 2.48 g をジクロロメタン 5.0 mL に溶解させ、-40°C に冷却し、0.8339 M の三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 4.5 mL を加え、0°C で 2 時間搅拌した。反応終了後、この反応液を水水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱アルカリ性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 1.37.599; 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール (1.0:1), 各フラクション 6.0 mL) に付し、フラクション 1.1 ~ 1.7 を分取し、溶媒を留去したのち、エタノール-水混合溶媒で再結晶し、 α -2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 1.67 g を得た。

融 点 : 186.0 ~ 188.0°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3 4 0 8 , 3 2 0 4 , 2 9 3 2 , 2 8 8 4 .

例 6

水素化リチウムアルミニウム 2.15 g をアルゴン気流下、エーテル 1.5 mL に懸滴したのち、-20°C に冷却し、エーテル 4.0 mL に溶解したメソ-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネット 1.10 g を 1.0 分間かけて滴下し、-20°C で 3.0 分間、続いて室温で一夜搅拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち、水水に注ぎ、3 N 塩酸を加え、エーテルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサン混合溶媒で再結晶し、メソ-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 874 mg を得た。

融 点 : 87.5 ~ 88.5°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3 2 9 2 , 3 0 1 6 , 2 9 3 6 , 2 8 9 6 .
 2 8 3 6 , 1 6 0 4 , 1 5 8 0 , 1 4 8 8 .
 1 4 6 4 , 1 4 5 0 , 1 4 3 4 , 1 4 0 4 .

1 3 7 2 , 1 3 1 0 , 1 2 9 2 , 1 2 5 8 ,
 1 1 8 2 , 1 1 6 8 , 1 1 5 6 , 1 1 0 2 ,
 1 0 8 2 , 1 0 4 4 , 1 0 2 0 , 9 4 8 ,
 9 3 2 , 8 7 6 , 8 0 0 , 7 8 2 , 7 7 2 ,
 7 3 8 , 6 9 6 , 6 3 8 , 5 7 0 , 5 6 0

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.00 ~ 2.13 (2 H, m),
 2.71 (4 H, d, J = 7.8 Hz),
 3.42 ~ 3.64 (4 H, m),
 3.76 (6 H, s),
 4.31 (2 H, t, J = 5.1 Hz),
 6.70 ~ 6.83 (6 H, m),
 7.18 (2 H, t, J = 7.8 Hz)

MS m/z(%) 330 (M⁺, 100)

例 7

例 6 で得たメソ-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 621 mg をジクロロメタン 12.5 ml に溶解させ、-40℃に冷却し、0.839 M の三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

1.98 ~ 2.10 (2 H, m),
 2.62 (4 H, d, J = 7.6 Hz),
 3.44 (2 H, dd, J = 4.4, 1.1, 0 Hz),
 3.57 (2 H, dd, J = 6.6, 1.1, 0 Hz),
 6.57 ~ 6.69 (6 H, m),
 7.08 (2 H, t, J = 8.1 Hz)

MS m/z(%) 302 (M⁺, 2),
 284 (6), 266 (4), 177 (6),
 176 (6), 159 (18),
 145 (11), 133 (11),
 108 (100), 107 (45)

例 8

①例 4 で中間体として得た $\alpha\beta$ 体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)ナクシニツクアシツド 4.402 g をアルゴン気流下、無水酢酸 60 ml に懸濁させ、2 日間加熱還流した。反応終了後、無水酢酸を留去し、さらに n-ヘプタンを加え、酢酸を共沸させ、減圧乾燥し、

11.5 ml を加え、0℃で 2 時間 15 分搅拌した。反応終了後、この反応液を水水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱アルカリ性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 60, 56 g; 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール (10:1), 各フラクション 40 ml) に付し、フラクション 7 ~ 12 を分取し、溶媒を留去し、メソ-2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 493 mg を得た。

融点 : 128.0 ~ 130.0℃

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3360, 2928, 2884, 2736,
 1590, 1486, 1454, 1370,
 1310, 1268, 1158, 1102,
 1022, 952, 868, 784, 756,
 694, 534

トランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアンヒドリド 4.19 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3000, 2940, 2836, 1852,
 1778, 1600, 1586, 1492,
 1468, 1454, 1438, 1316,
 1264, 1214, 1192, 1168,
 1156, 1084, 1042, 1020,
 990, 954, 916, 868, 784,
 718, 698, 666

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.84 ~ 3.03 (4 H, m),
 3.39
 (1 H, ddd, J = 5.9, 7.6, 1.0, 5 Hz),
 3.39
 (1 H, ddd, J = 2.0, 4.2, 5.9 Hz),
 3.78 (6 H, s),
 6.70 ~ 6.75 (4 H, m),
 6.81 (1 H, dd, J = 1.0, 8.3 Hz),

6.82 (1 H, dd, J = 1, 0, 8, 3 Hz),

7.22 (2 H, t, J = 8, 3 Hz),

MS m/z(%) 340 (M⁺, 100)

②トランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシヒドリド4.17gをメタノール30mlに溶解させたのち、アルゴン気流下、一夜加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 467, 67g; 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール(20:1), 各フラクション100ml) に付し、フラクション9~22を分取し、溶媒を留去して、2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッドモノメチルエステル3.74gを得た。

融点 : 78.5~80.5°C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3056, 3004, 2948, 2836,

2760, 2680, 2580, 1740,

1702, 1600, 1586, 1494,

1462, 1454, 1438, 1358.

間攪拌した。反応終了後、反応液を水水に注ぎ、3 N 塩酸を加えた後、エーテルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去したのち、70°Cで5時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 148, 96g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(3:1), 各フラクション60ml) に付し、フラクション12~18を分取し、溶媒を留去してトランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)ブチルラクトン2.18gを得た。

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

2996, 2940, 2836, 1770,

1602, 1584, 1490, 1466,

1454, 1438, 1384, 1346,

1316, 1292, 1264, 1190,

1168, 1154, 1084, 1040,

1018, 994, 974, 874, 704,

742, 698, 664

1336, 1316, 1296, 1266,

1236, 1196, 1166, 1156,

1090, 1058, 1042, 994,

972, 958, 912, 900, 864,

836, 782, 736, 698, 666,

576, 558, 526

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.98~3.02 (6 H, m),

3.55 (3 H, s), 3.73 (6 H, s),

6.69~6.78 (6 H, m),

7.15 (2 H, t, J = 7.8 Hz),

MS m/z(%) 372 (M⁺, 100),

340 (8)

③2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッドモノメチルエステル3.51gをアルゴン気流下、エーテル10.0mlに溶解させ、-20°Cに冷却したのち、2.0Mのジボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスのエーテル溶液4.2mlを加え、0°Cで3時間、続いて室温で2時

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

2.45~2.65 (4 H, m),

2.91 (1 H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz),

3.07 (1 H, dd, J = 5.1, 13.9 Hz),

3.77, 3.78 (each 3 H, s),

3.86 (1 H, dd, J = 7.1, 9.3 Hz),

4.11 (1 H, dd, J = 6.4, 9.3 Hz),

6.53~6.80 (6 H, m)

7.18 (1 H, t, J = 8.1 Hz),

7.22 (1 H, t, J = 8.1 Hz)

MS m/z(%) 326 (M⁺, 36),

205 (11), 159 (4),

147 (13), 123 (9),

122 (100), 121 (20),

91 (10)

例 9

例 8 で得た(トランス)-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)ブチルラクトン1,97gをアルゴン気流下、ジクロロメタン50mlに溶解させ、-40℃に冷却し、0.839Mの三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液17.5mlを加え、-20℃で一夜搅拌した。反応終了後、この反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 162, 479; 溶出溶媒: クロロホルム-メタノール(30:1), 各フラクション50ml)に付し、フラクション16~22を分取し、溶媒を留去し、トランス-2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)ブチルラクトン1,56gを得た。

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3364, 2920, 2856, 2728.
1750, 1590, 1532, 1488.
1454, 1384, 1350, 1310.

例 10

例 1 で中間体として得た α -2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール1,03gをアルゴン気流下、ビリジン5.0mlに溶解させ、無水酢酸1.5mlを加え、室温で一夜搅拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、室温で1時間搅拌した後、エーテルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 77, 339; 溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(10:1), 各フラクション5.0ml)に付し、フラクション13~19を分取し、溶媒を留去して、 α -1,4-ジアセトキシ-2,3-ジベンジルブタン1,21gを得た。

融点: 74.0~75.0℃

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3024, 2964, 1740, 1602.
1494, 1456, 1388, 1366.
1310, 1286, 1270, 1228.

1274, 1202, 1158, 1084.
1016, 974, 962, 876, 786.
750, 698, 648, 568, 534

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.44~2.74 (4H, m),
2.87 (1H, dd, J = 6.1, 13.7 Hz),
2.98 (1H, dd, J = 5.6, 13.7 Hz),
3.87 (1H, t, J = 8.8 Hz),
4.04 (1H, dd, J = 7.1, 8.8 Hz),
6.57~6.79 (6H, m),
7.09 (1H, t, J = 8.1 Hz),
7.13 (1H, t, J = 8.1 Hz),
8.25 (2H, brs)

MS m/z (%): 298 (M⁺, 31),
191 (18), 145 (10),
134 (10), 133 (21),
108 (100), 107 (35)

1086, 1070, 1032, 992,
752, 738, 702, 602, 480

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.00 (6H, s),
2.16~2.32 (2H, m),
2.68 (2H, dd, J = 8.3, 13.9 Hz),
2.88 (2H, dd, J = 6.1, 13.9 Hz),
4.01 (2H, dd, J = 5.1, 11.5 Hz),
4.15 (2H, dd, J = 6.1, 11.5 Hz),
7.13 (10H, m)

MS m/z (%): 354 (M⁺, 100),
295 (28), 294 (73)

例 11

例 1 で中間体として得た α -2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール1,39gおよびp-トルソルクロリド1,27gをアルゴン気流下、ビリジン4.5mlに溶解させ、室温で一夜搅拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ニーテルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム

水浴液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣にヘキサン 50 mL を加え、ヘキサン不溶物を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385,

7.3, 4.5 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (30:1), 各フラクション 50 mL に付し、フラクション 1.1 ~ 1.7 を分取し、溶媒を留去し、トランス-3,4-ジベンジルテトラヒドロフラン 1.09 g を得た。

融点: 49.5 ~ 50.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3084, 3060, 3024, 2968,
2932, 2900, 2860, 1606,
1580, 1494, 1480, 1452,
1436, 1360, 1154, 1124,
1082, 1064, 1044, 1026,
1014, 1000, 950, 916,
760, 728, 702, 658, 624,
576, 520, 468

た。

融点: 98.0 ~ 99.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

2992, 2932, 2840, 2708,
2644, 2600, 1702, 1610,
1594, 1516, 1464, 1432,
1344, 1306, 1294, 1254,
1238, 1214, 1192, 1148,
1066, 1028, 948, 840,
810, 768, 594, 568

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.54 ~ 2.62 (2 H, m),
2.85 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz),
3.77, 3.80 (each 3 H, s),
6.76 (1 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.84 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz),
6.87 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.13 ~ 2.31 (2 H, m),
2.57 (2 H, dd, $J = 8.1, 13.4$ Hz),
2.71 (2 H, dd, $J = 6.1, 13.4$ Hz),
3.44 (2 H, dd, $J = 6.4, 8.5$ Hz),
3.79 (2 H, dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz),
7.13 ~ 7.34 (10 H, m)

MS m/z (%): 252 (M⁺, 3), 234 (5),
143 (14), 92 (100),
91 (55), 69 (31)

例 1.2

① あらかじめ、水素を吸着させた 5% パラジウム-炭素 5.38 g, 酢酸エチルの 500 mL 懸濁液に 3,4-ジメトキシケイヒ酸 51.75 g を加え、室温で 1 時間搅拌し、水素を吸収させた。反応終了後、懸濁液を通過して、パラジウム-炭素を除去した後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶を行い、3,4-ジメトキシヒドロケイヒ酸 50.60 g を得

MS m/z (%): 210 (M⁺, 47), 152 (10),
151 (100), 107 (9),
77 (7)

② ジイソプロピルアミン 10 mL をテトラヒドロフラン 180 mL に溶解させ、0 °C に冷却して、アルゴン気流下、1.53 M の n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液を 50 mL 滴下し、0 °C で 45 分間搅拌した。次に、この溶液を -74 °C に冷却して、テトラヒドロフラン 50 mL に溶解した 3,4-ジメトキシヒドロケイヒ酸 7.50 g を加え、-30 °C まで、徐々に昇温した後、-30 °C で 5 時間搅拌した。この溶液を再び、-60 °C に冷却し、テトラヒドロフラン 4.5 mL に溶解したヨウ素 4.51 g を加え、徐々に室温にし、一夜搅拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、溶解した後、酸性にし、析出した沈殿物を遠取した。この沈殿物をメタノール-水の混合溶媒によって再結晶を行い、d₆ 体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツド 4.08 g を得た。

融点: 188.0 ~ 190.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3400 ~ 2400, 3004, 2940,
 2840, 1732, 1712, 1610,
 1592, 1516, 1466, 1454,
 1420, 1336, 1264, 1238,
 1192, 1156, 1140, 1026,
 924, 860, 810, 766, 632,
 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

2.77 ~ 2.98 (6 H, m),
 3.72, 3.79 (12 H, each s),
 6.63 ~ 6.86 (6 H, m)

MS m/z (%): 418 (M⁺, 100),

400 (52), 399 (45)

③ dl体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス
 (3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツ
 ド 17,829 をアルゴン気流下、無水酢酸 200
 mg に懸濁させ、2日間、加熱還流した。反応終了

6.66 (2 H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz),
 6.70 (2 H, d, J = 2.0 Hz),
 6.85 (2 H, d, J = 8.1 Hz)
 MS m/z (%): 400 (M⁺, 26), 208 (4),
 192 (8), 152 (14),
 151 (100), 107 (4)

④ トランス-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツド 2,50g をメタノール 15 ml に溶解させた後、アルゴン気流下、5時間30分、加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 68.289: 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール (30:1), 各フラクション 50 ml) に付し、フラクション 4 ~ 9 を分取し、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶を行い、2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツド モノメチルエステル 2,31g を得た。

後、無水酢酸を留去し、さらにローベタンを加え、酢酸を共沸させ、減圧乾燥して、トランス-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツド 16.74g を得た。

融点: 108.0 ~ 110.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

3012, 2960, 2932, 2872,
 2840, 1832, 1784, 1608,
 1590, 1516, 1464, 1446,
 1424, 1360, 1336, 1314,
 1288, 1262, 1240, 1210,
 1162, 1142, 1118, 1080,
 1028, 1002, 940, 926,
 862, 818, 812, 758, 688,
 654, 620, 550, 536, 410

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.80 ~ 2.99 (4 H, m),
 3.30 ~ 3.43 (2 H, m),
 3.77, 3.79 (each 6 H, s).

融点: 98.0 ~ 99.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν (cm⁻¹):

2996, 2952, 2840, 1738,
 1678, 1610, 1590, 1516,
 1468, 1446, 1422, 1364,
 1344, 1266, 1240, 1158,
 1140, 1026, 868, 842,
 800, 766, 628, 598, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.84 ~ 3.02 (6 H, m),
 3.56 (3 H, s),
 3.72, 3.77 (each 6 H, s),
 6.62 ~ 6.83 (6 H, m)

MS m/z (%): 432 (M⁺, 1), 401 (6),
 400 (25), 208 (4),
 192 (8), 152 (13),
 151 (100)

⑤ 2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツド モノメチルエステル 16.25

をジメチルホルムアミド 1.00 mL に溶解させ、この溶液に無水炭酸カリウム 6.75 g およびヨウ化メチル 4.7 mL を加え、アルゴン気流下、室温で一夜搅拌した。反応終了後、水を加え、析出した沈殿物を遠取した。この沈殿物をアセトン-水の混合溶媒によって再結晶を行い、*d*-ジメチル 2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシネット 1,3,5,4 g を得た。

融点: 94.0 ~ 95.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3044, 3000, 2952, 2840,
1736, 1696, 1592, 1518,
1470, 1446, 1418, 1378,
1356, 1332, 1290, 1266,
1242, 1220, 1208, 1180,
1160, 1140, 1082, 1070,
1024, 986, 958, 946, 850,
834, 814, 802, 768, 736,
652, 614, 596, 412

した後、冰水に注ぎ、3 N 塩酸を加え、酸性にした後、クロロホルムで抽出した。得られた液をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶を行い、*d*-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 1.0, 2.7 g を得た。

融点: 130.5 ~ 131.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3284, 3000, 2932, 2836,
1606, 1590, 1514, 1464,
1446, 1418, 1336, 1300,
1262, 1246, 1236, 1192,
1174, 1156, 1142, 1092,
1068, 1042, 1028, 966,
940, 856, 820, 808, 768,
746, 644, 628, 586, 542,
508

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-*d*₆):

1.95 (2 H, m),
2.66 (2 H, dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-*d*₆):

2.90 ~ 2.94 (6 H, m),
3.58 (6 H, s),
3.73, 3.77 (each 6 H, s),
6.65 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.69 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.81 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%):

1446 (M⁺, 36), 223 (10),
191 (16), 152 (12),
151 (100), 138 (50)

⑤水素化リチウムアルミニウム 2.71 g をアルゴン気流下、テトラヒドロフラン 5.0 mL に懸濁した後、-20 °C に冷却し、テトラヒドロフラン 1.10 mL に溶解した*d*-ジメチル 2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシネット 1,2,7,4 g を滴下し、滴下後、-20 °C で 1 時間、続いて室温で一夜搅拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解

2.74 (2 H, dd, $J = 7.9, 13.7$ Hz),
3.48 ~ 3.71 (4 H, m),
3.74, 3.77 (each 3 H, s),
4.18 (2 H, dd, $J = 4.2, 6.1$ Hz),
6.67 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.73 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.80 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%): 390 (M⁺, 14), 372 (21),
152 (64), 151 (100),
137 (8), 121 (9)

例 13

d-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 1.17 g をアルゴン気流下、テトラヒドロフラン 2.0 mL に溶解させ、水素化ナトリウム 2.17 g を加え、室温で 2.5 分間搅拌した後、0 °C に冷却し、ヨウ化メチル 1.85 mL を加え、再び、室温で 2 時間 2.0 分搅拌した。反応終了後、反応液を冰水に注ぎ、3 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、食塩水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒によつて再結晶し、*dl*-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ジメトキシブタン 97.9gを得た。
融点: 94.5~95.5°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3052, 2996, 2972, 2916,
2872, 2836, 1606, 1592,
1516, 1470, 1454, 1446,
1418, 1384, 1366, 1338,
1308, 1264, 1242, 1212,
1196, 1180, 1160, 1152,
1140, 1112, 1094, 1074,
1038, 1026, 988, 956,
954, 940, 916, 864, 852,
804, 790, 772, 750, 636,
622, 588

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-*d*₆):

2.01~2.07 (2H, m),
2.58 (2H, dd, *J* = 7.3, 13.9 Hz),
2.68 (2H, dd, *J* = 7.3, 13.9 Hz),
3.27 (6H, s),
3.28 (2H, dd, *J* = 5.4, 9.5 Hz),
3.37 (2H, dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz),
3.73, 3.77 (each 6H, s),
6.13 (2H, dd, *J* = 2.2, 7.8 Hz),
6.66 (2H, d, *J* = 2.2 Hz),
6.81 (2H, d, *J* = 7.8 Hz)
MS m/z (%): 418 (M⁺, 24),
386 (10), 203 (22),
177 (4), 152 (45),
151 (100), 45 (17)

例 14

dl-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 1.11g をアルゴン気流下、ビリジン 5.0 mL に溶解させ、無水酢酸 1.5 mL を加え、室温で一夜搅拌した後、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 68, 949; 溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1), 各フラクション 50 mL) に付し、フラクション 7~15 を分取し、溶媒を留去して、*dl*-1,4-ジアセトキシ-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)ブタン 1.23gを得た。

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

2996, 2940, 2836, 1740,
1608, 1592, 1512, 1466,
1420, 1386, 1370, 1324,
1254, 1194, 1158, 1142,
1028, 984, 944, 904, 850.

808, 766, 748, 630, 604

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-*d*₆):

2.02 (6H, s),
2.14~2.24 (2H, m),
2.61 (2H, dd, *J* = 7.8, 13.9 Hz),
2.76 (2H, dd, *J* = 6.8, 13.9 Hz),
3.74, 3.77 (each 6H, s),
4.00 (2H, dd, *J* = 5.4, 11.5 Hz),
4.20 (2H, dd, *J* = 6.1, 11.5 Hz),
6.65 (2H, dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz),
6.71 (2H, d, *J* = 2.0 Hz),
6.82 (2H, d, *J* = 8.1 Hz)
MS m/z (%): 474 (M⁺, 31),
203 (14), 152 (28),
151 (100), 43 (15)

例 1 5

4-2-3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール1,4-9をアルゴン気流下、ビリジン50mlに溶解させ後、p-トルクロリド1,03g加え、室温で一日間搅拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Verck 9385, 63,349:溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(2:1),各フラクション50ml)に付し、フラクション11~20を分取し、溶媒を留去して、トランス-3,4-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)テトラヒドロフラン1,14gを得た。

融 点: 90.5~91.5°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3000, 2924, 2840, 1606,
1590, 1514, 1474, 1454,
1420, 1342, 1328, 1266.

例 1 6

2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシッドモノメチルエステル1,70gをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン40mlに溶解させ、-20°Cに冷却した後、2.0Mのジボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液18.5mlを加え、室温で1時間30分搅拌した。反応終了後、反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。この抽出液を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後、100°Cで7時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Verck 9385, 66,77g:溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(1:1),各フラクション40ml)に付し、フラクション15~18を分取し、溶媒を留去し、トランス-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)ブチルラクトン893mgを得た。

融 点: 101.0~102.0°C

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

2995, 2936, 2836, 1770,

1240, 1196, 1158, 1140,
1102, 1082, 1034, 1024,
928, 904, 878, 860, 818,
802, 766, 746, 734, 666,
626, 600, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):
2.14~2.28 (2H, m),
2.50 (2H, dd, J = 8.1, 13.4 Hz),
2.61 (2H, dd, J = 6.6, 13.4 Hz),
3.44 (2H, dd, J = 6.3, 8.5 Hz),
3.78 (12H, s),
3.81 (2H, dd, J = 6.8, 8.5 Hz),
6.66 (2H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz),
6.72 (2H, d, J = 2.0 Hz),
6.81 (2H, d, J = 8.1 Hz)
MS m/z (%): 372 (M⁺, 53),
153 (11), 152 (100),
151 (93), 137 (14),
124 (16)

1608, 1592, 1514, 1464,
1420, 1384, 1346, 1334,
1242, 1162, 1072, 1026,
976, 956, 942, 864, 808,
764, 742, 700, 674, 650,
618, 596

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):
2.51~2.73 (4H, m),
2.84 (1H, dd, J = 6.1, 13.9 Hz),
2.96 (1H, dd, J = 5.1, 13.9 Hz),
3.76, 3.77 (each 3H, s),
3.78 (6H, s),
3.89 (1H, dd, J = 6.9, 9.5 Hz),
4.11 (1H, dd, J = 6.3, 9.5 Hz),
6.64 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz),
6.69 (1H, d, J = 2.0 Hz),
6.74 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz),
6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz),
6.82 (1H, d, J = 2.0 Hz),

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.